

اثرات ریفامپین و کلوزاسیلین بر روی حاملین بینی استافیلوکوک طلائی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

دکتر سید جمال الدین سجادی*

دکتر سید کامران سلطانی عربشاهی**

دکتر کاوه اسدی***

چکیده

به منظور مقایسه بین ترکیب ریفامپین و کلوزاسیلین و هر یک از دو دارو به تنهایی در درمان حالت ناقل بینی استافیلوکوک طلائی مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی دو سوکور کاملاً اتفاقی بر روی ۴۵ نفر از کارکنان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) که ناقل بینی استافیلوکوک طلائی بوده اند انجام شده است. ۴۵ نفر بصورت اتفاقی به ۳ گروه ۱۵ نفره تقسیم شدند در یک گروه ترکیب ریفامپین و کلوزاسیلین، در گروه دیگر ریفامپین و دارونمای کلوزاسیلین و در گروه سوم کلوزاسیلین و دارونمای ریفامپین بکار برده شد، مدت مصرف داروها ۴ روز بود.

در بررسی نتایج، ۷ نفر بدلائل متعدد در انتهای تحقیق از مطالعه خارج شدند و از ۳۸ نفر باقیمانده، ۳ هفته پس از اتمام مصرف داروها نمونه گیری بعمل آمد که در گروه اول از ۱۴ نفر تمام افراد کشت منفی داشتند (۱۰۰ درصد) در گروه دوم از ۱۴ نفر، ۱۰ نفر کشت منفی داشتند (۷۱ درصد) و در گروه سوم از ۱۰ نفر، ۵ نفر کشت منفی داشتند (۵۰ درصد) برای وجود اختلاف بین سه گروه از تست *Kruskal-wallis* استفاده شد که $P < 0.017$ بدست آمد. در مقایسه بین گروهها از تست *Mann-whitney* استفاده شد که برای اختلاف گروه اول و دوم (۲۹ درصد) $P < 0.033$ و اختلاف گروه اول و سوم (۵۰ درصد) $P < 0.0036$ و اختلاف گروه دوم و سوم (۲۱ درصد) $P < 0.29$ بدست آمد.

ترکیب ریفامپین و کلوزاسیلین برای مدت ۴ روز یک ترکیب مناسب برای از بین بردن حالت ناقل استافیلوکوک طلائی می باشد و این ترکیب نسبت به تجویز هر یک از دو دارو به تنهایی اثر بیشتری دارد ولی نتایج حاصله اجازه مقایسه بین ریفامپین و کلوزاسیلین هر کدام به تنهایی را نمی دهد.

۲- ناقلین بینی

۴- ریفامپین

کلید واژه ها: ۱- استافیلوکوک طلائی

۳- کلوزاسیلین

مقدمه

استافیلوکوکهای مقاوم به پنی سیلینهای نیمه صناعی برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ در انگلستان گزارش شدند.^(۱) امروزه

سببهای کمی از استافیلوکوک طلائی حساس به پنی سیلین می باشد. (حدود ۱۵-۱۰ درصد) و به همین جهت

* دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

** استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

*** پزشک عمومی

بهتری وجود داشت.^(۱۵) البته امروزه پماد آنتی‌بیوتیک جدیدی بنام *Mupirocin* ساخته شده است که در درمان حاملین استافیلوکوک بسیار موفق بوده است.^(۵،۶،۹،۱۷) درمانهای سیستمیک متعددی برای از بین بردن حالت ناقل نیز مورد آزمایش قرار گرفته‌اند.^(۳،۳۲) ریفامپین ممکن است اثرات قابل توجهی در از بین بردن استافیلوکوکهای موجود در بینی داشته باشد.^(۲۱) بیشتر گونه‌های استافیلوکوک طلائی به غلظتهای پائین ریفامپین حساس می‌باشند.^(۳۳) این دارو به خوبی به داخل ترشحات بینی و حلق نفوذ می‌کند.^(۱۲) و به نظر می‌رسد گسترش گونه‌های مقاوم به ریفامپین کم باشد.^(۲۱) وقتی که به تنهایی بکار رود مقاومت زودرس ایجاد می‌شود، به این دلیل اهمیت دارد که این دارو را همیشه با یک داروی ضد استاف دیگر بکار ببریم.^(۲۰)

این تحقیق به منظور بررسی چند ترکیب دارویی در درمان حالت ناقل بینی استافیلوکوک طلائی انجام شده است. برای این منظور داروی ریفامپین بعنوان یکی از ترکیبهای دارویی که اثربخشی آن در این موضوع مشخص شده است استفاده گردید.^(۲۰،۲۷) و برای جلوگیری از ایجاد مقاومت از یک داروی ضد استافیلوکوک دیگر یعنی کلوزاسیلین استفاده شد. در این تحقیق از ترکیب ریفامپین با کلوزاسیلین استفاده شد و این ترکیب با هر یک از این داروها به تنهایی نیز مقایسه شد. البته در مطالعه مشابه که توسط *Wheat* و همکاران در سال ۱۹۸۱ و ۱۹۸۳ انجام شده است ترکیب ریفامپین و کلوزاسیلین بعنوان بهترین ترکیب شناخته شده است.^(۲۶،۲۷)

روش بررسی

بدنبال انجام یک مطالعه توصیفی برای تعیین فراوانی حاملین بینی و حلق استافیلوکوک طلائی در ۳ بیمارستان تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران افرادی که حاملین بینی استافیلوکوک طلائی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) شناخته شدند برای انجام این طرح تحقیقاتی در نظر گرفته شدند. تعداد این افراد ۶۶ نفر بودند. نمونه‌گیری بصورت آسان (*Convenient*) صورت گرفت.

از ۶۶ نفری که برای این مطالعه در نظر گرفته شده بودند

برای درمان عفونت این پاتوژن از یک آنتی‌بیوتیک که مقاوم به بتا - لاکتاماز باشد بایستی استفاده کرد در بیمارانی که به پنی‌سیلین حساس هستند می‌توان از وانکومایسین یا اریترومایسین استفاده کرد. وقتی که پنی‌سیلینهای مقاوم به پنی‌سیلیناز متی‌سیلین، نفسیلین و کلوزاسیلین، و همچنین سفالوسپورینها در سال ۱۹۶۰ کشف شدند، این تصور پیش آمد که استافیلوکوک مقاوم به آنتی‌بیوتیک مسئله‌ای حل شده است. ولی امروزه موارد استافیلوکوک طلائی مقاوم به این آنتی‌بیوتیکها در حال افزایش است. کوتریموکسازول نیز دارای یک طیف گسترده بر ضد استافیلوکوک طلائی بوده و در برابر پنی‌سیلیناز مقاوم می‌باشد. در مورد آمینوگلیکوزیدها که فعالیت مناسبی بر ضد استافیلوکوک دارند و می‌توانند به همراه آنتی‌بیوتیکهای دیگر بر ضد دیواره سلول بکار روند هنوز توافق وجود ندارد. اگر بخواهیم موارد مقاوم بتا - لاکتاماز را درمان کنیم در ابتدا از وانکومایسین استفاده می‌کنیم. یکی دیگر از داروهای مورد استفاده در این زمینه ریفامپین است. در مواردی که هیچ داروی دیگری حساس نباشد می‌توان از کلرامفنیکل و یا تتراسیکلین استفاده کرد که بر بعضی از سوشهای مقاوم مؤثرند.^(۲۰) قسمت قدامی بینی محل ذخیره استافیلوکوک طلائی می‌باشد و پخش این ارگانیسم توسط ناقلین، یک عامل عمده در گسترش بیماریهای ناشی از این ارگانیسم می‌باشد.^(۳،۱۰،۲۸) استافیلوکوکها عامل بیش از ۸۰ درصد بیماریهای عفونی در برخوردهای روزمره پزشکی می‌باشد.^(۲۹) بیماران غیر ناقل در هنگام ورود به بیمارستان ممکن است توسط پرسنل آلوده شوند.^(۱۳) درمانهای متعدد موضعی و خوراکی برای کاهش حالت ناقل مورد آزمون قرار گرفته‌اند.^(۷،۱۱،۲۵) ابتدا درمانهای موضعی پیشنهاد شده است.^(۲) ولی عمدتاً نتایج مطلوبی دیده نمی‌شود.^(۱۶) با اینکه در دو مطالعه در دهه ۱۹۵۰ گفته شده بود که پماد *Bacitracin* می‌تواند در کنترل حالت ناقل مؤثر باشد.^(۱۹،۲۴) و بعضی دیگر از مطالعات نیز چنین توصیه‌ای می‌کردند^(۱۸،۲۲،۲۳) ولی سئوالات بسیاری در مورد اثربخش بودن پماد *Bacitracin* و حتی دیگر پمادهای موضعی وجود دارد.^(۴،۸،۱۲،۳۰) در یک مطالعه *Bacitracin* به همراه ریفامپین بکار رفته که اثرات

زیاد نبود و بعلت اینکه اگر بنا بود از تست کای دو χ^2 برای آنالیز استفاده شود، تعداد فراوانیهای مورد انتظار (*expeceted frequencies*) در بیش از ۵۰ درصد از خانه‌ها کمتر از ۵ بود، لذا بعلت عدم وجود پیش‌فرض مورد نظر استفاده از این تست میسر نشد و بجای آن از تست غیرپارامتری *Kruskal-wallis* که برای موارد مشابه تصحیح شده بود (*Corrected for ties*) و برای پیدا کردن تفاوت معنی‌دار از تست (*Wilcoxon Rank sum test (Mann-whitney Utest)*) برای مقایسه دو گروه استفاده شد. آنالیز مورد نظر توسط نرم‌افزار *SPSS for windows version 5* انجام گردید.

نتایج

از ۴۵ نفری که وارد مطالعه شده بودند ۳۸ نفر مطالعه را بطور کامل به پایان رساندند، یک نفر بعلت ایجاد راش از مصرف دارو خودداری کرده بود و دو نفر بعلت تغییر رنگ ادرار با وجود توضیح قبلی از مصرف داروها خودداری کرده بودند و ۳ نفر نیز به گفته خودشان دارو را مصرف نکرده بودند و یک نفر با مصرف داروهای خانگی خود و بیش از حد تعیین شده از مطالعه خارج شد. به غیر از موارد ذکر شده در بالا و ایجاد تغییر رنگ ادرار در ۲ نفر دیگر عارضه دیگری رخ نداده بود. در گروه اول که داروی ریفامپین و کلوزاسیلین مصرف می‌کردند ۱۴ نفر قرار داشتند که هر ۱۴ نفر دارای کشت منفی بودند و ۱۰۰ درصد پاسخ به دارو داده بودند در گروه دوم که ریفامپین و دارونمای کلوزاسیلین مصرف می‌کردند ۱۴ نفر قرار داشتند که از این عده ۱۰ نفر پاسخ داده بودند تا کشت آنها منفی شود یعنی ۷۱/۵۶ درصد پاسخ به دارو داده بودند. در گروه سوم که دارونمای ریفامپین و کلوزاسیلین را مصرف کرده بودند ۱۰ نفر قرار داشتند که ۵ نفر دارای کشت منفی بودند و ۵۰ درصد پاسخ به دارو داده بودند. نتایج در نمودار ۱ و جدول ۱ آمده است.

بعلت عدم رضایت عده‌ای و بارداری بودن چند تن از نمونه‌ها تعداد افراد مورد مطالعه به ۴۵ نفر تقلیل پیدا کرد.

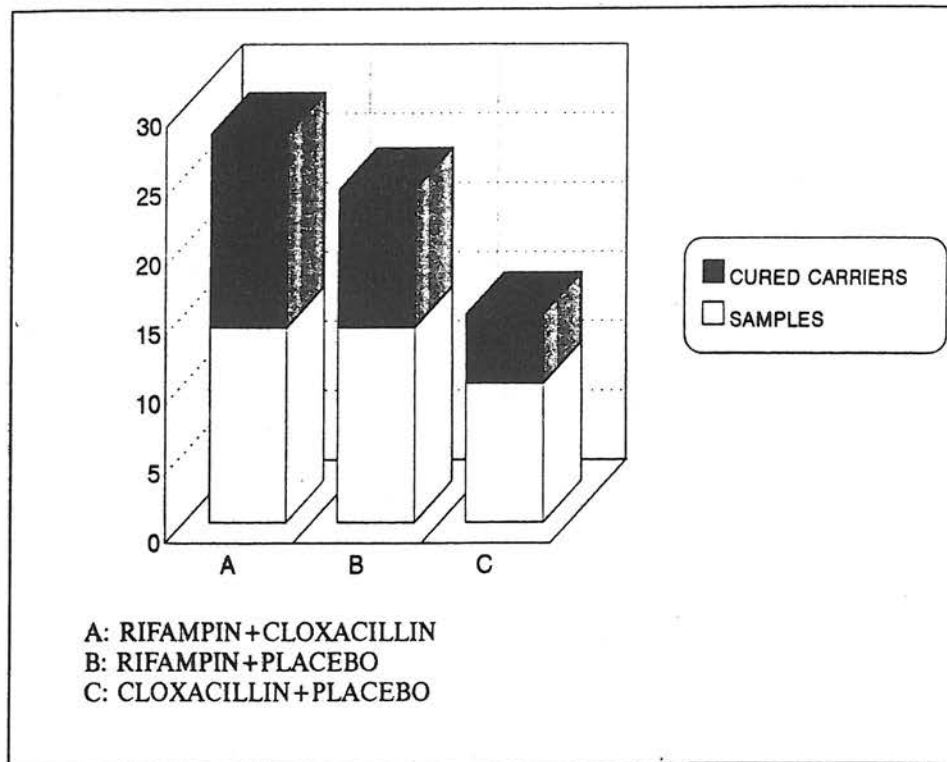
این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی دوسوکور (*Double Blind*) کاملاً اتفاقی (*Randomized*) انجام شد و طی آن ۴۵ نفر حاملین بینی استافیلوکوک طلائی به سه گروه تقسیم شدند که مبنای این تقسیم‌بندی *Randomization* بود. گروه اول داروی ریفامپین و کلوزاسیلین را دریافت می‌کردند. گروه دوم از داروی ریفامپین و دارونمای کلوزاسیلین استفاده کردند و گروه سوم داروی کلوزاسیلین و دارونمای ریفامپین دریافت می‌کردند، داروی کلوزاسیلین بصورت کپسول ۳۰۰ میلی‌گرمی، ۲ کپسول در روز به مدت ۴ روز مصرف شد و داروی کلوزاسیلین بصورت کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی ۴ کپسول در روز به مدت ۴ روز مورد استفاده قرار گرفت. دارونما بصورت یک پودر سفید رنگ بدون اثر فارماکولوژیکی بود که در داخل کپسولهای ریفامپین و کلوزاسیلین قرار داده شده بود.

افراد مورد آزمون به مدت ۴ روز داروها را مورد استفاده قرار دادند ۳ هفته بعد از اتمام مصرف داروها از ناحیه قدامی بینی با *swab* نمونه گرفته شد و نمونه‌های مورد نظر بر روی محیط *Mannitol-Salt-Agar* انتقال یافته و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند. قبل از این مدت آن محیط‌هایی که در آن کلونی استاف رشد کرده بودند، جدا شدند و آزمایش *Coagulase* بر روی آنها انجام شد تا بدین ترتیب مورد استفاده استافیلوکوک طلائی جدا شوند سپس این کلونی‌ها بر روی محیط کشت *Muller - Hinton* انتقال یافتند و دیسکهای آنتی‌بیوتیکی *Vancomycin*، ریفامپین و کلوزاسیلین در محیط کشت قرار گرفتند و سپس هاله دیسکها بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری شد. (جدول شماره ۲)

در بررسی آماری از آنجا که تعداد حجم نمونه‌ها چندان

جدول ۱- جواب کشت و درصد پاسخ مثبت به دارو در هر یک از سه گروه

ترکیب دارویی	تعداد نمونه‌ها	کشت منفی	کشت مثبت	درصد پاسخ مثبت به دارو
<i>Rifampin + Cloxacillin</i>	۱۴	۱۴	-	۱۰۰
<i>Rifampin + Placebo</i>	۱۴	۱۰	۴	۷۱/۵۶
<i>Cloxacillin + Placebo</i>	۱۰	۵	۵	۵۰



نمودار شماره ۱

جدول ۲- نتایج حاصل از آنتی بیوگرام در ۹ مورد کشت مثبت بر حسب قطر هاله دیسک

Vancomycin	Cloxacillin	Rifampin	
۱۳	۲۳	۲۷	گروه سوم
۱۵	۱۴	۲۳	
۱۴	۲۱	۳۳	
۱۳	۲۳	۳۰	
۱۴	۲۵	۲۹	
۱۳/۸	۲۱/۵	۲۸/۶	میانگین
۱۴	۱۶	۲۷	گروه دوم
۱۳	۲۲	۲۲	
۱۵	۲۵	۳۰	
۱۵	۲۳	۳۳	
۱۴/۲۵	۲۱/۵	۲۸	میانگین

بحث

با توجه به نتیجه تست $Kruskal-wallis$ ($P < 0.017$) می توان نتیجه گرفت که حداقل یکی از گروه های ۳ گانه با

نتیجه تست $Kruskal-wallis$ ($P < 0.0017$) بود و نتایج

تست $Mann-whitney$ برای گروه اول و دوم ($P < 0.033$) گروه اول و سوم ($P < 0.0036$) و گروه دوم و سوم ($P < 0.29$) بود.

فرضیه صفر نیز با اشکال مواجه می‌شود و بدین ترتیب در این قسمت یک *inconclusive clinical trial* حاصل می‌شود یعنی در مورد تفاوت و عدم تفاوت ریفامپین و کلوزاسیلین نمی‌توان اظهار نظر کرد لذا ترکیب ریفامپین و کلوزاسیلین ترکیب مناسبی برای از بین بردن حالت ناقل در کوتاه‌مدت می‌باشد. البته بایستی توجه داشت که نتایج این مطالعه در دراز مدت و مثبت شدن مجدد افرادی که بهبود یافته‌اند نامشخص است. هرچند که مطالعات مشابه در سایر کشورها بررسی مجدد ناقلی در مدت طولانی‌تر را توصیه و پیگیری ننموده‌اند بنابراین در صورت بروز حالت ناقلی در پرسنل بیمارستان توصیه این تحقیق استفاده از ترکیب ۲ دارو می‌باشد.

حداقل یک گروه دیگر اختلاف معنی‌داری دارد. با توجه به نتایج تست *Mann-whitney* متوجه می‌شویم که اختلاف بین گروه اول و گروه دوم یعنی ($P < 33\%$) و همچنین در مقایسه گروه اول و سوم اختلاف 50% ($100-50$) با وجود ($P < 0.0036$) و در سطح مناسب از نظر آماری معنادار می‌باشد که نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر ترکیب دو داروی ریفامپین و کلوزاسیلین نسبت به هر یک از داروهای مورد نظر می‌باشند. در مقایسه گروه دوم و سوم اختلاف 21% ($76-50$) با توجه به ($P < 0.29$) نمی‌تواند از نظر آماری معنی‌دار باشد که بین ترتیب فرضیه صفر عدم تفاوت بین ریفامپین و کلوزاسیلین به تنهایی، رد نمی‌شود و از طرف دیگر با توجه به حجم نمونه پائین و کم بودن قدرت تست، قبول

References

- 1) Babrber, M; *Methicillin-resistant-staphylococci*; J.clin. Pathol 1961, 14; 385-393
- 2) Bartzokas, C.A et al.; *Control & Eradication of methicillin resistant staphylococcus aureus on a surgical unit*; N.Engl J. Med, 1984, 311; 4422-1425
- 3) Brentsen, L.A, and W. me Dermptt; *Increased transmissibility of staphylococci to patients receiving an antimicrobial drug*; N. Engl. J. Med. 1960, 292; 771-784
- 4) Bryan et al; *Topical antibiotic ointments for, staphylococcal nasal carriers survey of cured patients and comparison of bacitracin and veramycin ointment*; Infection control; 1980, 1: 153-156
- 5) Cadeweu. Mw , *Elimination of nasal carriage of S. aureus with chem*. 1986, 17: 365-372
- 6) Cadeweu, MW. *Mupirocins; A promising new antimicrobial agent*, of Antivicrob. chem other, 1987, 1-5
- 7) Chow JW, YU, VL; *Staphylococcus aures nasal carriage in hemodialysis patients, its role in infection and approaches to prophylaxis*, Arch In Med, 1989, 149: 1258-62
- 8) Craver D. et al; *A large outbreak of infection caused by a strain of staphylococcus aureus resistant to aminoglycosides*; A JM; 1981, 71: 53-85
- 9) Doebbleing BN; *Elimination of staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers analysis of six clinical trials with caleium moprococin ointment*, Clin. Infec Dis J , 174: 466-474
- 10) Ehrerkrana N.J.; *Person to person transmission of staphylococcus aureus*; N.Engl. J. Med; 1964, 271: 225-230
- 11) Gould. J. C. *The effect of local antibiotic on nasal carriage of staphylococcus pyogens*; J Hyg 1955, 953: 379-385
- 12) Hoepeicl, P.D. *Prediction of antimeningococcal chemoprophylactic* J. Infect. 1971, 123: 12-133
- 13) Lidweudm, Polakoff S, Jeuns MP, et al; *Nasal a quistion of staphylococcus aureus in a subdivided &*

Mechanically ventilated ward J Hyg 1970, 68: 417-433

14) Loksley. R.M et al. Multiply antibiotic resistant staphylococcs aureus introduction, transmission and evaluation of nosocomial infection; *Ann Internal, Med*; 1982, 97: 3173

15) Me Arelly; Effect of rifampin and bacitracin in nasal carriers of staphylococcus aureus; *Antimicrob Agents and chemother* 1984, 25: 422-429

16) Pearnang J. W, et al; Control of methicillin resistant staphylococcus aureus in a metropolitan eaching hospital; *Med. J. Aust*, 1985; 142: 103-108

17) Reaar D; Elimination of coincident staphylococcus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin caleium ointment; *Ann Intern Med*; 1991 144: 101-106

18) Report of the comittee on infectious diseases 19 th ed 1928 P: 241 American Academy of peditrics, Evanston Ill

19) Rountree, RM et al, Control of staphylococcal infection of the of the newborn by the treatment of nasal carriage of the staff.; *med, J. Austy* 1; 1956, 825-832

20) Sheagren J.; Staphylococcus aureus. *New Engl J Med*. 1989, 310: 1437-1442

21) Sanade M.A, and marden B.L; Effect of rifampin on nasal carriage of staphylococcs aureus; *Actimicrob. Agerts Chemother*, 1975, 7: 294-297

22) Stamm, W.E et al, Selected infections of skin and eye. *Hospital infections*, 1979, 355-380

23) Swell, cm et al. Staphyloccocal nasal

carriage, and subsequent infection in peritoneal dialysis patients, *JAMA*; 1982; 248-1495

24) Wein stein , H . ; Control of nasal staphylococcal-carrier states. *N. Engel. J.Med*; 1959, 260: 1308-1310

25) Wheat Ig, et al, Prevention of infections of skin structures *A J M*, 1984, 79; 187-190

26) Whear, L.J; Long term studies of the effect of rifampin on nasal carriage of cogulase-positive staphylococi, *Rev-Infec-Dis suppl*, 1983, 35: 459-462

27) Wheat, H,J. Effect of rifampin on nasal carriers of coagulase positive staphylococci, *J.Inf. Did*; 1981, 144:177

28) Williams R.E. O; Healthy carriage of staphylococcus aureus its prevalence. & importance; *Bacteriol. Rev*. 1963; 27; 56-71

29) willet, H.P. Staphylococcus, 1980, P: 532-552: *In zinsser microbiology*

30) Williams S.J.D et al; Trials of five antibacterial creams in the control of nasal carriage of staphylococcus aureus. *Lancet* 1967, 309-392

31) Wilson, S,Z et al, In vivo effects of gentamycin, erythromycin, and placebo therapy on nasal carriage of staphylococcus aureus; *Amomicrob. Agents. chemother*, 1977, 11: 407

32) Wilson, S.Z. In vivo effects of erythromycin, cultures from carriers of staphylococcs aureus, oral therapy with erythromycin, rosamycin, and placebo; *Antimicrob*. 1979, 15: 379-383

33) Za K, C et al, Sensitivity of staphylococcus aureus to 30 antibiotics, *Chemotherapy*, 1969, 14: 7-22

**EFFECT OF RIFAMPIN AND CLOXACILLINE ON
STAPH. AUREUS NASAL CARRIERS IN HAZRAT-E RASOOL
TEACHING HOSPITAL**

*S.J. Sadjadi, M.D.**

*S.K. Soltani Arabshahi, M.D.***

*K.Asadi, M.D.****

ABSTRACT

45 health personnels who were nasal carriers of staph aureus entered in this trial, seven subjects were omitted for various reasons, remainders randomly divided to 3 groups and were treated orally for 4 days.

- group I with rifampin & cloxacilline
- group II with rifampin & placebo
- group III with cloxacilline & placebo

All subjects were recultured 3 weeks after the completion of treatment. In group I, all 14 subjects were culture negative (100% cure), in group II 10 out of 14 were culture negative (71% cure) and, in group III 5 out of 10 (50%), were culture negative.

K.K statistical analysis method gave a $P < 0.017$.

For comparison of three groups mann-whitney test was used that yielded following results:

- difference between group I & II ($P < 0.033$) 29%
- difference between group I & III ($P < 0.036$) 50%
- difference between group II & III ($P < 0.29$) 29%

In conclusion, oral use of rifampin and cloxacilline for four days is a suitable combination for treatment of staph aureus carriers.

*(comparison between the use of rifampin and cloxacillin alone was not possible due to low number of subjects)

Key Words: 1) Staph aureus

3) Cloxacillin

2) Nasal carriers

4) Rifampin

* Associate professor of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services

** Assistant Professor of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services

*** General Physician